日消外会誌　30（4）：853～857，1997年

消化器外科患者における血漿グルタミン値の変化

滋賀医科大学第1外科
塩見　尚礼　谷　徹　遠藤　善裕　遠藤　郁
白石　享　星　寿和　柿原　直樹　小玉　正智

外科的侵襲時，グルタミン(Gln)は腸粘膜細胞などのエネルギー源になると言われている．しかし，臨床例での侵襲時血漿Gln値の報告は少ない．今回，消化器外科手術を受けた39例，外科的侵襲を伴った長期間絶食の10例における血漿Gln値の変動を測定した．

外科的侵襲により血漿Gln値の低下率は1日目に最大となり，4日目には0に近づいた．手術侵襲下の完全静脈栄養管理（TPN）は血漿Gln値の低下を抑制する傾向を示したが経口摂取以外に血漿Gln値は上昇しなかった．また2週間以上外科的侵襲が続くとTPN下でも血漿Gln値の低下が著しかった．

以上より，外科的侵襲によるGlnの消費が筋肉からの供給に追いつくには3日から4日かかるが，2週間以上の絶食で筋肉内量も低下し，供給が追いつかなくなることが示唆され，Gln供給の必要があると思われた．

Key words: Glutamine, gastroenterological surgery

はじめに

グルタミン(Glutamine：以下，Glnと略す)は侵襲時，骨格筋より血中に放出され，腸粘膜細胞などの重要なエネルギー源になる．一方，侵襲時のGlnの動態や補充効果は動物実験を中心に報告されているが，ヒトでの報告は散見される程度である．

しかし，現在Gln補充療法が検討されているが，その是非や時期，量，補充経路を検討する上で臨床病態ごとのGlnの動態，欠乏時の問題とその際の血漿Gln値は基本となる重要な情報である．今回，ヒトでの消化器外科周術期と外科的侵襲を伴った長期絶食症例の血漿Gln値を測定し，若干の知見を得たので報告する．

対象と方法

1991年9月から1994年4月までの間に当科に入院し，2回以上の検体採取が可能であった手術症例39例，および外科的侵襲を伴った2週間以上の長期絶食症例10例，合計49例を対象とした（男性32例，女性17例，平均62.5歳）．また，1回のみの採血を行った49例とあわせ，合計98例について縫合不全，肺炎などの術後合併症の有無を検討した．

＜1996年11月13日受理＞別刷請求先：塩見　尚礼
〒520-21　大津市瀬田月輪町1　滋賀医科大学第1外科

まず手術症例の基礎疾患の内訳では悪性疾患が33例(91.7%）と多かった．

採血は原則として術前，術後1，3，5，7日以後1週間ごとに静脈より行った．

一方，外科侵襲を伴った長期絶食症例の原因病態は術後合併症によるものが半数を占め，基礎疾患はすべて悪性疾患であった．採血は絶食開始となった日より，1週間ごとに静脈より行い，可能な限り長期間行った(**Table 1**)．

採血後サンプルは直ちに3,000回転，10分，4℃にて血漿を遠心分離し，−18℃に凍結保存して1か月以内にまとめて測定した．

測定時にはまず検体を溶解してチューブ（Eppen-

Table 1　Back ground

Operative cases

Organ	Disease	No
esophagus	malignant	4
stomach	benign	1
	malignant	15
colon, rectum	benign	1
	malignant	6
liver, bileduct	benign	4
pancreas	malignant	8
Total		39

Fasting cases

Disease	No
peritoneal carcinomatosis	4
leakage	5
ileus	1
Total	10

dorf 1.5ml #3810）に1ml入れ，高速遠心機で750G，15分間，4℃にて遠心分離した．この上澄み液0.5mlに，5％スルホサリチル酸を0.5ml入れ，ボルテックスミキサーで15分間攪拌した．これを高速遠心機750Gで15分間，4℃にて遠心分離し，上澄み液を0.45μmのフィルター（MILLIPORE. CAT. NO. SJHV044NS）で濾過し，試料として日立製作所L8500型高速アミノ酸分析計（高速液体クロマトグラフィー）にて測定した．また，血漿Gln値は実数で処理するほかに，下に示す式にて1日あたりの変化率を算出し，その変化を見た．

血漿グルタミン値の変化率＝

$$\frac{\text{血漿 Gln 後値} - \text{血漿 Gln 前値}}{\text{血漿 Gln 前値} \times \text{採血間隔日数}} \times 100\ (\%)$$

完全静脈栄養（Total Parenteral Nutrition，以下TPNと略す）の割り当ては無作為ではなく，TPN管理を行った群では，絶食開始後2日目に非蛋白カロリーで17Kcal/Kgのhalf strengthを，3日目には35 Kcal/Kgのfull strengthとし，非蛋白カロリー・窒素比は150を投与した．

また，統計学的検討はt検定を行い，危険率5％未満を有意とした．

結　果

1．術前血漿Gln値と合併症

術前血漿Gln値を測定した29例を検討すると，術後に合併症を認めたのは4例（4例とも縫合不全）で，術前血漿Gln値の平均は731.2nmol/mlであった．一方，合併症を認めなかった25例の術前血漿Gln値の平均は567.3nmol/mlで，両者に有意差を認めなかった（**Fig. 1**）．

また，1回だけの採血が行われた症例を含めた98例のうち，血漿Gln値が200nmol/ml以下の低Gln血症を示す症例は98例中26例認めた．そのうち8例が術後合併症（縫合不全が3例，肺炎が2例，膵液漏・腹腔内膿瘍，胆嚢炎，壊死性筋膜炎が各1例）を起こしていた（**Fig. 2**）．

2．絶食による影響

原因は問わず，絶食となった症例の血漿Gln値の変化率を検討した．絶食開始後にGln値の変化率は3日目まで負の状態が続き，その最大変化率は1日目の－8.5％/日であった．4日目に変化率は0に近づき，低下傾向の鈍化を認め，2日目と4日目の減少率に有意差が認められた．そして経口摂取が始まると1週間以内に変化率は正となり，4.7％/日の増加に転じた（**Fig. 3**）．

3．TPNの有無による影響

手術例を含む絶食開始後のGlnの変化率をTPNの

Fig. 1　Preoperative plasma Glutamine levels and the complication

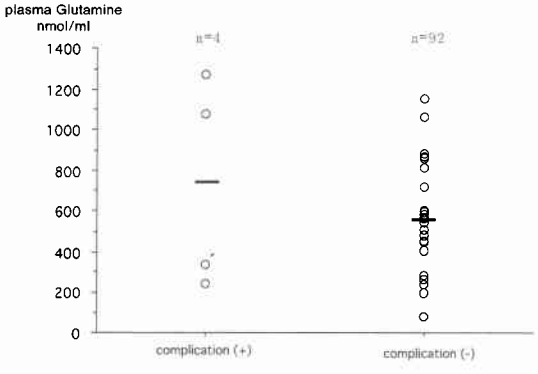


Fig. 2　Low plasma Glutamine levels and the complication

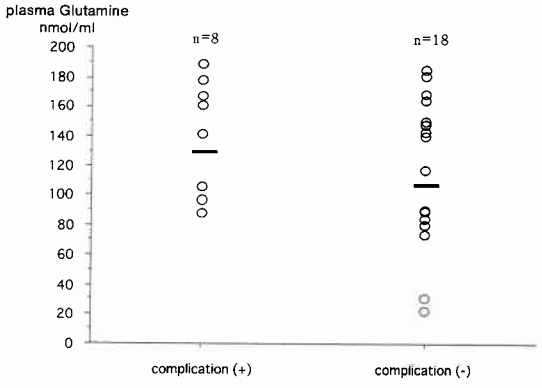


Fig. 3　Changing rate of plasma Glutamine levels after fasting

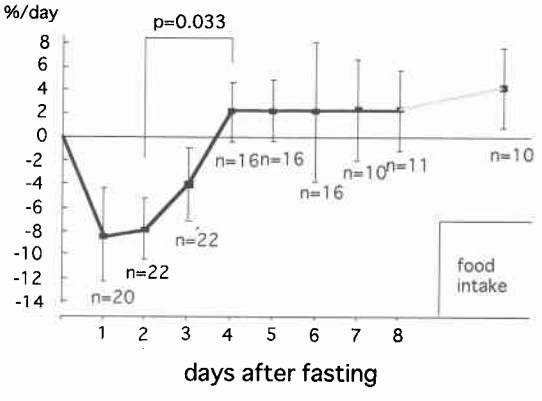


Fig. 4 The relation ship between "with TPN" and "without TPN" after fasting

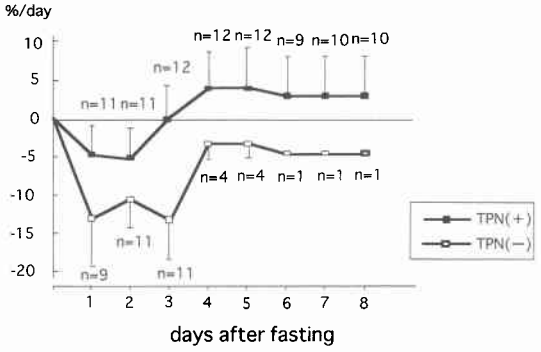
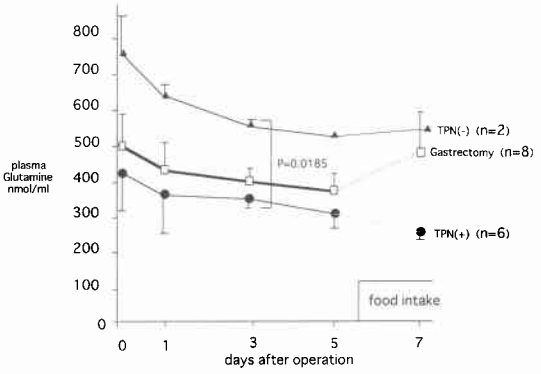


Fig. 5 Plasma Glutamine levels following subtotalgastrectomy



有無により検討した．

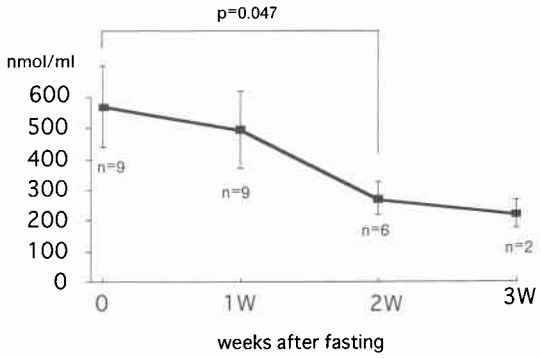
絶食開始後TPN管理を行わなかった群(TPN(−)群)では3日目まで変化率が−13.2±5.1%/日と負の低下傾向を認め，4日目に低下傾向はほぼ一定となった．一方，絶食開始後TPN管理を行った群(TPN(+)群)の変化率は2日目の−5.3±4.2%/日を最低として3日目には0.223±4.6%/日と増加傾向に転じた．しかし有意差は認めなかった(**Fig. 4**)．

4．胃切除術例での周術期の変化

周術期，特に胃癌根治術後患者の血漿Gln濃度の変化を検討した(**Fig. 5**)．対象は胃癌に対する胃亜全摘術，または胃全摘出術を行った8例で，7例が進行癌であった．経口摂取は術後5日目に開始とした．また，術後TPN管理を行った症例は6例で，5例が進行癌であった．術後に合併症は認めなかった．

全体で見ると術後1日目に血漿Gln値は438.2±85.9nmol/mlと急減したが，術後3日目には408.7±41.3nmol/ml，術後5日目には382.3±50.5nmol/mlと減少幅は緩やかになった．経口摂取が始まった術後7日目には487.8±105.1nmol/mlとほぼ術前値にまで回復した．

Fig. 6 Plasma Glutamine levels following fasting



TPN(+)群の6例はTPN(−)群の2例と比べると全経過を通して低値であり，術後3日目に有意差を認めた．また，経口摂取後2日経過しても血漿Gln値は低下し，回復しなかった(**Fig. 5**)．

5．長期絶食症例でのGln値の変化

絶食，TPN管理されている長期絶食患者のGln値の変化は，絶食管理開始後571±143.5nmol/mlであったものが1週間目には492±114.8nmol/mlとあまり変化しなかったが，2週間目には270.2±90.1nmol/mlと大きく減少し，絶食開始前値と比べ有意差を認めた(**Fig. 6**)．

考　察

侵襲時，腸管が生体反応の中心的役割を担う[1]という考えが明らかにされ，そのエネルギー源としてGlnが注目されてから久しい．また，腸管粘膜萎縮[8]や，bacterial translocation[9]に対するグルタミン補充効果の報告は主に動物実験を中心に報告され，枚挙にいとまがない．臨床例では，木下ら[10]により，経口摂取されたグルタミンがTPN施行時の回腸粘膜萎縮と門脈血中エンドトキシン活性の上昇を抑制することが示され，臨床応用が検討されている．

しかし，Gln補充療法の是非，時期，量と補充経路を検討する際に基本となる侵襲時の血漿Gln値は，実験的データの報告こそ多いが，臨床例での報告は少ない．

Souba[2]らはイヌを用いた実験で，開腹術後2日目に腸管におけるGln消費が75%増加することを報告しており，同じくイヌをつかった実験でBonnieら[3]は腸管のGln取り込み増加は術後に特有なもので，単に経

口摂取が少なくなったためではないかと述べている．また，Kapadia ら[4]はイヌを用いた実験で，開腹手術後には筋肉から Gln が放出されるにもかかわらず血漿 Gln 値が低下することを証明している．

一方，臨床症例による検討では，Stehle ら[5]が大腸癌患者に対する開腹手術で，術前値に比べて術後3日目の血漿 Gln 値が低下することを示している．また，Billings ら[6]は腹部大動脈瘤に対する手術（大手術）と鼠径ヘルニア根治術（小手術）とを比較し，小手術々後では血漿 Gln 値の変化を認めないが，大手術々後では執刀開始後2.5時間から低下し始め，7日間低下し続けることを示している．しかし，経口摂取との関係には触れていない．

一方，本邦では，福井ら[7]が胃全摘出後の術前，術後3日の血漿 Gln，グルタミン酸，アラニン値の関係について詳細な検討を加えており，その変化が投与カロリー量と関係が深いことを報告している．

今回，我々が検討した結果でもこれまでの報告と同様，術後3日間は血漿 Gln 値が低下していた．

また，周術期の検討では TPN 管理によって投与カロリーが増えると血漿 Gln 値の低下は抑えられ，福井らの報告に一致したが，増加することはなく，経口摂取開始時のみ血漿 Gln 値が上昇した．

さらに変化率を検討することにより，急激に血漿 Gln 値が低下する期間は絶食のみで4日間，手術を行っても TPN を行っていれば3日間，TPN を行っていなくても4日間であり，その後は変化率が0に近づくことが示された．しかし TPN (−) 群で Gln の増加は一定に減少する傾向が示され，カロリーの補充が重要と考えられた．

また，減少傾向の改善の遅れは侵襲が加わって Gln が血中から動員され，血漿 Gln 値が下がり，それを補うために筋肉プールから Gln が供給されるが，その遅れが長くて4日間ということを示すものと思われる．

加えて胃切除術程度の侵襲であれば，約5日間の絶食期間があっても，経口摂取にて3日以内にほぼ術前値にまで戻る傾向が明らかになった．しかし，TPN (+) 群だけをみると術前より低値を示し，経口摂取後にも血漿 Gln 値は上昇しなかった．これは TPN (+) 群の6例中5例が進行癌であり，術前から栄養状態に差があったことが原因であると考えられた．

さらに長期絶食患者の検討では，絶食が2週間以上続くと TPN 管理にもかかわらず血漿 Gln 値が急速に減少することが示された．

以上より，もし Gln 欠乏が多くの動物実験に示される程に不利であるならば，十分な栄養管理下でも血漿 Gln 値の低下を認める2週間以上の絶食では Gln 補充療法のよい適応であると思われた．そして胃切除術群でも Gln 低下状態における筋肉の消耗が考慮されれば Gln 補給が必要かもしれない．まして TPN (−) 群における減少傾向が一定化するのは最小限の供給可能な Gln が筋肉から送られて成立している可能性があり，さらに検討が必要である．

ところで Gln 補充の適応や，補充効果を血漿 Gln 値だけで見るのは難しいと思われる．Stehle ら[5]は，大腸癌患者では Ala-Gln 投与群と非投与群とで術後の血漿 Gln 値の差はなく，同じ様に低下すると報告しており，血漿濃度のみを測定すればよいのか，モニタリング方法にも問題が残されている．

また，低 Gln 血症の臨床例における意義の検討も必要である．我々が検索しえた限りでは臨床例において低 Gln 血症の問題点を具体的に指摘した論文は見あたらない．今回，我々が検討を行った術前に採血が行われた29症例では，縫合不全という合併症と低 Gln 血症との関係は明らかにされなかった．しかし，血漿 Gln 値が200nmol/ml 以下の低 Gln 血症を認めた26例のうち8例が術後合併症を起こしており，低値の場合の管理が重要であると考えられる．一方，残る18例は低 Gln 血症ではあるが無症状であり，必ずしも合併症に関連するわけではない．このように血漿 Gln 値と臨床上侵襲に対する反応とがパラレルでないところも今後検討の必要があるところである．

以上から Gln 補充療法の適応を考えるならば，少なくとも2週間の絶食が見込まれる病態（術後や腸閉塞など）が挙げられると思われる．また，胃切除術程度の侵襲であれば，Gln 投与に効果の差は認めがたいと思われる．しかし，十分なカロリー投与が Gln 低下の防止を可能とし，侵襲下の症例への十分なカロリー補給が最小限必要である．今後さらに免疫担当細胞の反応や侵襲度の高い手術での検討が必要であろう．

稿を終えるにあたり，血漿アミノ酸測定に多大なご協力をいただいた禿美那子嬢に深甚なる謝意を表するとともに，本研究にご協力いただいた国立奈良病院外科医局の先生方，滋賀医科大学第1外科の先生方に深謝いたします．なお，本研究の一部は第94回日本外科学会総会（1994年4月，東京），第44回日本消化器外科学会総会（1994年4月，東京）にて発表した．

文　献

1) Wilmore DW, Smith RJ, O'Dwyer ST et al: The gut; a central organ after surgical stress. Surgery **104**: 917—923, 1988
2) Souba WW, Wilmore DW: Postoperative alteration of arteriovenous exchange of amono acids across the gastrointestinal tract. Surgery **94**: 342—350, 1983
3) Miller BM, Cerosimo E, McRae J et al: Interogan relationships of alanine and gulutamine during fasting in the conscious dog. J Surg Res **35**: 310—318, 1983
4) Kapadia CR, Muhlbacher F, Smith RJ et al: Alterations in glutamine metabolism in response to operative stress and food deprivation. Surg Forum **33**: 19—21, 1982
5) Stehle P, Zander J, Mertes N et al: Effect of parenteral glutamine peptide supplements on muscle glutamine loss and nitrogen balance after major surgery. Lancet **1**: 231—233, 1989
6) Billings MP, Baigrie RJ, Lamont PM et al: Effect of major and minor surgery on plasma glutamine and cytokine levels. Arch Surg **127**: 1237—1240, 1992
7) 福井四郎，青木春夫，池山　淳ほか：手術侵襲後Gln., Glu., Ala.の動態に関する研究(その1)ーとくに投与エネルギー量との関連性についてー．臨と研　**69**：2147—2150，1992
8) 肥後　孝：熱傷ラットの栄養と小腸粘膜機能の改善に及ぼすグルタミン並びに分岐鎖アミノ酸の効果．外科と代謝・栄　**27**：131—142，1993
9) 吉村一克，望月英隆，玉熊正悦：Gut barrier function に対するグリシン・グルタミン加TPNの効果．輸液栄ジャーナル　**14**：915—919，1992
10) 木下　学，吉村一克，望月英隆ほか：TPN施行時のグルタミン補充に関する実験的，臨床的検討ー超粘膜萎縮および腸管壁translocation抑制効果を中心にー．外科と代謝・栄　**25**：190—197，1991

Influence of Gastroenterological Surgery on the Plasma Glutamine Levels

Hisanori Shiomi, Tohru Tani, Yoshihiro Endo, Kaoru Endo, Tohru Shiraishi, Hisakazu Hoshi, Naoki Kakihara and Masashi Kodama
First Department of Surgery, Shiga University of Medical Science

Glutamine (Gln) is the preferred fuel by enterocytes and so on and this has been documented in a number of animal studies. But plasma Gln levels under surgical stress have not been confirmed in man. Plasma Gln levels of 39 patients who underwent gastroenterological surgery and 12 patients during fasting were measured. The change rate of plasma Gln levels was negative after surgical stress. It was lowest at post-operative-day 1 and nearly 0%/day at post operative-day 4. Total parenteral nutrition (TPN) tends to suppress the decline in plasma Gln levels, but there was no way to raise plasma Gln levers except by food intake. Moreover, plasma Gln levels decline further after 2 weeks of surgical stress or fasting under TPN. In these circumstances, 3 or 4 days are necessary to e equal Gln consumption and Gln supply from muscle. For muscle Gln lakc the supply does not catch up with Gln consumption after 2 weeks of fasting, and Gln supplementation is indicated.

Reprint requests: Hisanori Shiomi First Department of Surgery, Shiga University of Medical Science Setatsukinowa-chou, Ohtsu city, 520-21, JAPAN